

Liraglutidi

Saxenda 6 mg/ml injektioneste, liuos esitetyssä kynässä, Novo Nordisk A/S

Saxenda on tarkoitettu vähäkalorisen dieetin ja lisätyn liikunnan ohella painon hallintaan lihaville potilaille (BMI ≥ 30 kg/m²). Saxenda on tarkoitettu myös niille ylipainoisille potilaille, joilla on vähintään yksi ylipainoon liittyvä sairaus. Ylläpitoannos on 3,0 mg vuorokaudessa.

Lihavuudella tarkoitetaan rasvakudoksen ylimäärää. Se voidaan luokitella painoindeksin (body mass index, BMI) perusteella. Lihavuudeksi katsotaan tilanne, jossa henkilön BMI on vähintään 30,0 kg/m². Liikapaino (ylipaino) on kyseessä silloin, kun BMI on 25,0–29,9 kg/m².

Työikäisten suomalaisten BMI:n vuosikymmeniä jatkunut nousu on FINRISKI-tutkimusten tulosten perusteella viime vuosina hidastunut. Kuitenkin FINRISKI 2012 -tutkimuksen mukaan työikäisistä miehistä 65 % ja naisista 46 % on vähintään ylipainoisia ja joka viides (20 %) on lihava. Työikäisistä miehistä 5 % ja naisista 7 % on vaikeasti tai sairaalloisesti lihavia (BMI ≥ 35 kg/m²).

Lihavuus on tyypin 2 diabeteksen tärkein riskitekijä, ja se altistaa myös monille muille sairauksille. Jo 5–10 %:n painonpudotuksella saavutettaisiin merkittäviä terveyshyötyjä. Painonhallinnassa keskeisiä tekijöitä ovat liikunnallinen elämäntapa, suositusten mukainen ruokavalio ja riittävä uni. Elintapaohjauksen lisäksi voidaan käyttää erittäin niukkaenergiaista ruokavaliota, lääkitystä ja leikkaushoitoa.

Lihavuuslääkkeiden historia on ollut varsin murheellinen. Useista painoa alentavista lääkkeistä on jouduttu luopumaan vakavien haittavaikutusten vuoksi. Suomessa markkinoilta poistettiin vuonna 2008 kannabinoidireseptorin antagonistin rimonabantti (Acomplia) psyykkisten haittavaikutusten, erityisesti masennuksen vuoksi. Serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjän sibutramiinin (Reductil) käytöstä puolestaan luovuttiin vuonna 2010 sydämeen ja verisuonistoon kohdistuneiden haittojen vuoksi. Viime aikoina lihavuuden hoitoon on ollut Suomessa käytössä ainoastaan yksi lääke, orlistaatti. Se estää lipaasientsyymin toimintaa, jolloin osa ravinnon rasvasta jää imeytymättä.

Käyttöaihe ja annostus

Saxenda on tarkoitettu painon hallinnan avuksi vähäenergisien ruokavalion ja fyysisen aktiivisuuden lisäämisen rinnalla aikuisille potilaille, joiden painoindeksi (BMI) on lähtötilanteessa

- vähintään 30 kg/m² (lihavuus) tai
- vähintään 27 mutta alle 30 kg/m² (ylipaino), kun potilaalla on lisäksi vähintään yksi painoon liittyvä sairaus, kuten dysglykemia (diabeteksen esiaste tai tyypin 2 diabetes mellitus), kohonnut verenpaine, dyslipidemia tai obstruktiivinen uniapnea.

Saxenda annetaan ihonalaisena pistoksena. Aloitusannos on 0,6 mg vuorokaudessa. Annosta pitää nostaa 3,0 mg:aan vuorokaudessa 0,6 mg:n lisäyksen vähintään viikon välein, jotta maha-suolikanavaan kohdistuvia haittavaikutuksia olisi mahdollisimman vähän. Jos annoksen suurentamista seuraavaa annosaskelmaa ei siedetä kahtena peräkkäisenä viikkona, tulee harkita hoidon keskeyttämistä. Saxenda-hoito on lopetettava 12 viikon jälkeen, jos potilaan paino ei ole laskenut vähintään 5 % lähtöpainosta.

Tyypin 2 diabetesta sairastavien ei pidä käyttää samanaikaisesti toista GLP-1-reseptoriagonistia. Jos Saxenda-hoito aloitetaan, on harkittava samanaikaisesti annettavan insuliinin tai insuliinin erityistä lisäävän lääkkeen (esim. sulfonyyliurea) annoksen pienentämistä hypoglykemiariskin pienentämiseksi.

Farmakologia

Liraglutidi on ihmisen glukagonin kaltaisen peptidi 1:n (GLP-1) analogi. Sen aminohappojärjestys on 97-prosenttisesti homologinen ihmisen GLP-1:n kanssa. Liraglutidi laskee ihmisen painoa pääasiassa vähentämällä rasvan määrää siten, että viskeraalinen rasva vähenee enemmän suhteessa ihonalaiseen rasvaan. Liraglutidi säätelee ruokahalua lisäämällä kylläisyyden tunnetta ja vähentämällä näläntunnetta ja ruokahalua, mikä johtaa vähentyneeseen ravinnonottoon. Liraglutidi stimuloi insuliinin eritystä ja vähentää glukagonin eritystä glukosista riippuvaisesti, mikä johtaa paasto- ja aterian jälkeisen verensokerin laskuun. Verensokeria alentava vaikutus on selvempi diabeteksen esiastetta ja diabetesta sairastavilla potilailla kuin potilailla, joiden verensokeripitoisuus on normaali.

Liraglutidi imeytyy hitaasti subkutaanisen annon jälkeen, ja huippupitoisuus saavutetaan noin 11 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta. Liraglutidin eliminaation puoliintumisaika on noin 13 tuntia. Liraglutidialtistus on sitä pienempi, mitä suurempi on lähtötilanteen paino. Kliinisten tutkimusten perusteella 3 mg:n liraglutidiannos antoi kuitenkin riittävän systeemisen altistuksen 60–234 kg:n painoisille potilaille.

In vitro -tutkimusten perusteella liraglutidilla on hyvin vähäinen potentiaali aiheuttaa CYP-välitteisiä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa. Liraglutidi hidastaa hieman mahan tyhjentymistä, joten se saattaa vaikuttaa suun kautta otettavien lääkkeiden imeytymiseen.

Teho

Liraglutidin annos painonhallinnassa on 3,0 mg vuorokaudessa, ja se perustuu yhteen vaiheeseen II tutkimukseen (taulukko 1). Liraglutidin tehoa ja turvallisuutta painonhallinnassa tutkittiin kyseisellä annoksella neljässä vaiheessa III satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa niin kutsutussa SCALE-tutkimusohjelmassa (taulukko 2). Tutkimuksiin osallistui yhteensä 5 358 potilasta, jotka olivat joko lihavia (BMI ≥ 30 kg/m²) tai ylipainoisia (BMI ≥ 27 kg/m²) ja joista osalla oli tyypin 2 diabetes. Kaikissa tutkimuksissa käytettiin lisäksi hoitokeinoina nautitun energiamäärän vähentämistä ja liikunnan lisäämistä. Ensisijainen päätetapahtuma oli painon muutos lähtötilanteesta viikolle 32 tai 56 (taulukko 2).

Taulukko 1. Tutkimus, johon liraglutidin annos painonhallinnassa perustuu (1807). Tulokset viikon 52 kohdalla.

Ryhmä	Lume	Liraglutidi 1,2 mg	Liraglutidi 1,8 mg	Liraglutidi 2,4 mg	Liraglutidi 3,0 mg	Orlistaatti 120 mg x 3
Potilaita	98	94	90	92	92	95
Painon muutos (kg)	-2,7	-4,6	-6,2	-7,0	-8,9	-4,7

Taulukko 2. Saxenda-valmisteen SCALE-tutkimusohjelma.

SCALE-tutkimus	Obesity & Pre-Diabetes	Diabetes	Sleep Apnoea	Maintenance
Potilaita	Saxenda 7 427	Saxenda 417	Saxenda 100	Saxenda 707

Potilaat	Saxenda 2,4 mg Lume 1 225	Saxenda 3,6 mg Lume 211	Saxenda 4,8 mg Lume 179	Saxenda 6,0 mg Lume 206
Kohdejoukko (lihavuuden tai ylipainon lisäksi)	Diabeteksen esiaste (61 %), verenpainetauti tai dyslipidemia	Riittämättömästi kontrolloitu tyypin 2 diabetes (HbA1C 7–10 %)	Keskivaikea/vaikea obstruktiivinen uniapnea	Kohonnut verenpaine tai dyslipidemia, kun ENE-hoidolla saavutettu ≥ 5 %:n painonlasku
Kesto (vko)	56	56	32	56
Keskimääräinen paino lähtötilanteessa (kg)	Saxenda 106,3 Lume 106,3	Saxenda 105,6 Lume 106,7	Saxenda 116,5 Lume 118,7	Saxenda 100,7 Lume 98,9
Painon muutos (kg)	Saxenda –8,4 Lume –2,8	Saxenda –6,2 Lume –2,2	Saxenda –6,8 Lume –1,8	Saxenda –6,0 Lume –0,2
Ero lumeeseen verrattuna (95 %:n LV)	–5,6 (–6,0; –5,1)*	–4,1 (–5,0; –3,1)	–4,9 (–6,2; –3,7)	–5,9 (–7,3; –4,4)*
≥ 5 %:n painonlaskun saavuttaneiden osuus	Saxenda 64 %* Lume 27 %	Saxenda 50 %* Lume 14 %	Saxenda 46 %* Lume 18 %	Saxenda 51 %* Lume 21 %
> 10 %:n painonlaskun saavuttaneiden osuus	Saxenda 33 %* Lume 10 %	Saxenda 23 %* Lume 4 %	Saxenda 22 %* Lume 2 %	Saxenda 27 % Lume 7 %*

* Tilastollisesti merkitsevä ero lumeeseen verrattuna

Kaikissa tutkimuksissa ryhmissä liraglutidilla saavutettiin suurempi painonlasku kuin lumeella. Lisäksi vähintään 5 %:n tai vähintään 10 %:n painonlaskun saavutti liraglutidilla suurempi osa potilaista kuin lumeella. Esimerkiksi Obesity & Pre-Diabetes -tutkimuksessa vähintään 5 %:n painonlaskun saavutti 64 % Saxenda-ryhmän potilaista ja 27 % lumeryhmän potilaista, ja vähintään 10 %:n painonlaskun saavuttaneiden osuudet olivat vastaavasti 33 % ja 10 %.

Obesity & Pre-Diabetes -tutkimuksessa liraglutidilla hoidetut potilaat sairastuivat tyypin 2 diabetekseen harvemmin kuin lumetta saaneet (0,2 % vs. 1,1 %). Sleep Apnoea -tutkimuksessa liraglutidihoito pienensi obstruktiivisen uniapnean vaikeusastetta tilastollisesti merkitsevästi.

Haittavaikutukset

Saxenda-valmisteen tutkimuksissa useimmiten ilmoitettuja haittoja olivat ruuansulatuskanavan oireet, kuten pahoinvointi, oksentelu, ripuli ja ummetus. Useimmiten kyseessä oli lievä tai keskivaikea sekä ohimenevä oire, joka ei johtanut hoidon keskeyttämiseen. Eniten oireita esiintyi hoidon ensimmäisten viikkojen aikana, ja ne vähenivät muutaman päivän tai muutaman viikon aikana hoitoa jatktaessa.

Kliinisissä tutkimuksissa potilailla, joilla ei ollut tyypin 2 diabetesta, ei raportoitu vaikeita hypoglykemia tapahtumia. Tyypin 2 diabetesta sairastavista sulfonyyliureaa käyttävistä potilaista 0,7 % ilmoitti vaikeasta hypoglykemiasta (potilas tarvitsi ulkopuolista apua) Saxenda-hoidon aikana. Jos käytössä ei ollut sulfonyyliureaa, varmistettuja oireellisia hypoglykemia tapahtumia (plasman glukoosipitoisuus $\leq 3,9$ mmol/l) esiintyi 15,7 %:lla Saxendaa saaneista ja 7,6 %:lla lumetta saaneista.

GLP-1-reseptoriagonistien käyttöön on liitetty äkillisen haimatulehduksen kehittymisen riski. Siksi potilaille tulee kertoa akuutille haimatulehdukselle tyypillisistä oireista. Myös sappikivitauteja ja sappirakkotulehdusta esiintyi enemmän liraglutidilla hoidetuilla potilailla kuin lumetta saaneilla.

Pohdinta

Lihavuus on suuri kansanterveysongelma, ja sen hoitoon kaivataan myös uusia lääkkeellisiä keinoja. Liraglutidia sisältävän Saxendan lisäksi myyntiluvan painonhallintaan on hiljattain saanut naltreksonia ja bupropionia sisältävä Mysimba-valmiste. Näitä valmisteita ei ole verrattu tutkimuksissa suoraan keskenään.

Vaikuttaa siltä, että tutkimuksissa lääkkeiden painoa pudottava vaikutus nautitun energiamäärän vähentämisen ja liikunnan lisäämisen rinnalla on rajallinen, muutamia kiloja. Kuitenkin jo 5 %:n painonpudotuksella olisi saavutettavissa terveyshyötyjä. Saxenda-valmisteen käyttö kannattaa lopettaa, jos potilaan paino ole laskenut vähintään 5 % lähtöpainosta 12 viikon hoidon aikana.

Liraglutidia sisältävä Victoza-valmiste on saanut myyntiluvan 30.6.2009. Liraglutidia ja degludekinsuliinia sisältävä Xultophy-valmiste on puolestaan saanut myyntiluvan 18.9.2014, mutta kirjoitushetkellä se ei vielä ole kaupan. Kummankin valmisteen käyttöaihe on tyypin 2 diabetes, ja liraglutidin enimmäisvuorokausiannos on 1,8 mg. Tätä suurempaan liraglutidiannokseen näyttää liittyvän erityisesti maha-suolikanavan haittoja, minkä vuoksi Saxendan enimmäisvuorokausiannokseen pyritään nostamalla annosta asteittain.

Lihavuuden lääkehoito tulisi suunnata ensisijaisesti niille henkilöille, joiden riski sairastua liitännäissairauksiin on suuri. Lisäksi tarvitaan motivaatiota ja sitoutumista pitkäkestoiseen painon laskuun ja elämäntapamuutoksiin. Lääkkeen avulla laihdutetut kilot saattavat tulla nopeasti takaisin lääkkeen lopettamisen jälkeen. Siksi lääkeshoidon tarve saattaa kestää useita vuosia.

Annikka Kalliokoski

LKT, klinisen farmakologian ja lääkeshoidon erikoislääkäri

Ylilääkäri, Fimea

Artikkeli on kirjoitettu 10.7.2015 ja julkaistu Sic!-verkkolehdessä 27.8.2015.

Kiitos ylilääkäri Eeva-Sofia Leinoselle artikkelin kommentoinnista.

Takaisin

HYVÄ TIETÄÄ

Saxenda-lääkevalmiste on saanut myyntiluvan 23.3.2015.

Lääkevalmistetta koskeva Euroopan julkinen arviointilautsunto (EPAR) löytyy osoitteesta www.ema.europa.eu käyttämällä Search for medicines -toimintoa. Tieteellinen arviointi on

välilehdellä Assessment history ja suomenkielinen valmisteyhteenvedo välilehdellä Product information.

Valmisteyhteenvedoon on linkki myös Fimean verkkosivuilta osoitteesta www.fimea.fi: Lääketieto > Lääkehaku lääkevalmisteen nimen mukaan.

KIRJALLISUUTTA

Lihavuus (aikuiset). Käypä hoito -suositus (päivitetty 13.9.2013). www.kaypahoito.fi

Uusitupa M, Savolainen M. Mitä lihavuuden lääkehoidossa on luvassa? Suom Lääkäril 2011; 66(39): 2864–6.
